



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Pilocarpin.

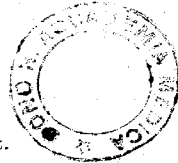
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Karl Fischer,
approb. Arzt aus Neustadt a. Haardt.

Opponenten:

Herr Drd. med. **F. Zenker**, approb. Arzt.
» cand. med. **Buba.**
» » » **Eyting.**



Kiel, 1891.

Druck von A. F. Jensen.

Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Pilocarpin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doctorwürde
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

Karl Fischer,
approb. Arzt aus Neustadt a. Haardt.

Opponenten:

Herr Drd. med. **F. Zenker**, approb. Arzt.
» cand. med. **Buba**.
» » **Eyting**.



Kiel, 1891.

Druck von A. F. Jensen.

Nr. 49.

Rectoratsjahr 1891/92.

Referent: Dr. **Quinke**.

Zum Druck genehmigt: Dr. **Heller**,
z. Z. Decan.

Dem Andenken
meiner teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

In einer in dem 17. Jahrhundert veröffentlichten Beschreibung Südamerikas wird bereits mitgeteilt, dass in Brasilien die Eingeborenen eine unter dem Namen Jaborandi bekannte Pflanze als Arzneimittel verwenden. Merkwürdiger Weise blieb diese Tatsache unbeachtet; erst der Neuzeit war es vorbehalten, in dem genannten Pflanzenteil einen recht wertvollen, bei den verschiedensten Krankheiten zu verwendenden Arzneistoff aufzufinden. Dem brasilianischen Arzte Dr. Coutinho gebührt das Verdienst, obige Pflanze der europäischen Wissenschaft zugänglich gemacht zu haben, indem er dieselbe im Jahre 1873 nach Frankreich brachte, wo sich ihrer sofort einige Forscher bemächtigten und deren überraschende Wirkung nachwiesen, welche vornehmlich in einer schnellen und starken Steigerung der Speichel- und Schweisssecretion besteht. Bald darauf widmeten sich auch die Engländer mit Eifer dem Studium der Wirkungsweise der Herba Jaborandi und auch in Deutschland erfolgten im Jahre 1875, namentlich von Rieger, mehrere Publikationen über die neue Droge, welche das lebhafteste Interesse aller medicinischen Kreise wachriefen. Von nun ab wurde das Jaborandi in den verschiedensten Kliniken und Hospitälern zur Anwendung gebracht und in Kürze erreichte die Jaborandi-Literatur einen bedeutenden Umfang. Doch die allzu optimistischen Anschauungen, denen man nach den ersten Veröffentlichungen sich hinzugeben geneigt war, erfuhren mit Zunahme der Literatur nicht die erhoffte Bestärkung, vielmehr wurden mit jeder neuen Veröffentlichung immer mehr Thatsachen bekannt, die das soeben erst erwachte Interesse an dem neuen Arzneimittel bald abzustumpfen drohten. Zwar leugnete niemand die intensive und durch kein anderes Mittel bisher auch nur annähernd erreichte Wirkung auf Speichel- und Schweisssecretion, aber über den therapeutischen Wert der neuen Droge herrschte nicht die gleiche Uebereinstimmung. Viele Beobachter machten die Erfahrung, dass neben der erwünschten therapeutischen Wirkung auch unange-

nehme und sogar oft recht bedrohliche Nebenwirkungen auftraten. Hervorgehoben sei nur das häufig eintretende Erbrechen und ein mitunter lange andauernder und zu den ernstesten Befürchtungen Anlass gebender Collaps. Diese beiden Momente lassen die Anwendung des Mittels gerade bei den Krankheiten, wo eine starke Diaphorese herbeigeführt werden soll, wie z. B. Hydropsien in Folge von Herzfehlern, contraindicirt erscheinen.

So kam es, dass viele, die anfangs begeisterte Verehrer des Jaborandi waren, dasselbe wieder aus ihrer Arzneiliste strichen, und sicherlich wäre die Zeit, wo das Jaborandi nur noch historisches Interesse besass, nicht mehr allzu fern gewesen, wenn es nicht Merck in Darmstadt gelungen wäre, aus der Pflanze fabrikmässig das Alkaloid, Pilocarpin genannt, darzustellen und dasselbe in Form eines schön krystallinischen, in Wasser leicht löslichen Salzes als Pilocarpinum hydrochloricum den ärztlichen Kreisen zugänglich zu machen und somit von neuem die Aufmerksamkeit der medicinischen Welt auf ein Mittel zu lenken, das in seiner neuen Form eine kostbare Bereicherung unseres Arzneischatzes geworden ist.

Schon 1874 wurde von Hardy das Pilocarpin aus den folia Jaborandi gewonnen. 1880 haben dann Harnack & Meyer sich mit den Untersuchungen des Pilocarpin beschäftigt und in dem von Merck erhaltenen Produkt 2 Basen gefunden, die als Pilocarpin und Jaborin von einander unterschieden werden. Später konnte Harnack noch Pilocarpidin und Jaboridin auffinden.

Von diesen 4 Alkaloiden kommt das Pilocarpin vorzugsweise praktisch in Betracht. Die hervorstechendsten Symptome nach subkutaner Applikation desselben sind nach den übereinstimmenden Angaben aller Forscher die Hypersekretion des gesammten Drüsenapparats, so namentlich der Speichel- und Schweissdrüsen. Die gebräuchliche Gabe von 0,02 g Pilocarpinhydrochlorat ruft ungefähr folgende Wirkung hervor:

Im Durchschnitt erfolgt 2—6 Min. nach der Injektion der Beginn des Ptyalismus, nachdem schon vorher eine im Gesicht auftretende, über Hals und Brust sich weiter erstreckende Rötung bemerkbar wurde. Bezüglich der Dauer der Speichelabsonderung stimmen die Angaben der Autoren wenig überein. Während z. B. Curschmann (Berliner Klinische Wochenschrift 1877 No. 25) die vermehrte Absonderungsdauer bei 10 Personen auf durchschnittlich

$3\frac{1}{10}$ Stunde angiebt, konnte Lewin (Charité-Annalen 5. Jahrgang 1878) bei 240 Versuchen als Durchschnittsergebnis nur eine Zeit von 1,80 Stunden finden. Dagegen herrscht über die Menge des Speichels bei beiden Autoren nahezu Übereinstimmung. Erhielt doch Curschmann nach einer Injektion von 0,02 Pilocarpinhydrochlorat im Mittel $275\frac{1}{2}$ ccm Speichel, während Lewin aus 261 Versuchen die Durchschnittsmenge zu 288 ccm berechnete.

Während die individuelle Verschiedenheit der einzelnen Versuchspersonen in nur wenigen Fällen von nennenswerterem Einfluss auf die Menge des Sekretes war, liess sich dagegen bei gesteigerter Pilocarpingabe (von 0,02 g auf 0,03 g) eine nicht unbedeutende Zunahme der Absonderungsflüssigkeit nachweisen. Von Curschmann in dieser Hinsicht angestellte Versuche ergaben bei 10 Injektionen mit 0,03 g im Mittel $435\frac{3}{10}$ ccm, während, wie oben schon erwähnt, dieselben Personen bei Anwendung von 0,02 g der Substanz im Mittel nur $275\frac{1}{2}$ ccm Speichel absonderten. Natürlich geht Hand in Hand mit der gesteigerten Dosis und der damit vermehrten Sekretmenge auch eine verlängerte Dauer der Salivation.

Was die Qualität des secernirten Speichels anlangt, so hat Lewin Folgendes über die chemischen und physikalischen Eigenschaften desselben festgestellt:

In den ersten 15—30 Minuten war derselbe wenig fadenziehend, mehr hell und klar und von alkalischer Reaktion. Rhodankalium war in nahezu $\frac{1}{3}$ der Fälle in Spuren vorhanden. Amylum wurde durch ihn prompt in Zucker verwandelt. Das spezifische Gewicht betrug 1,004—1,005. In der nun folgenden Zeit war der Speichel mehr fadenziehend und etwas trübe. Rhodankalium liess sich viel seltener nachweisen. Das spezifische Gewicht lag zwischen 1,005—1,010. Mikroskopisch ergaben sich reichlich Pflasterepithelien der Mundhöhle und vereinzelte Flimmerzellen aus Larynx und Trachea. Die chemische Zusammensetzung weicht insofern etwas von der des normalen Speichels ab, als der Gehalt an organischen Bestandteilen verringert, die Salze dagegen vermehrt sind. Harnstoff wurde ebenfalls constant nachgewiesen. Nach Aicardi steigert das Pilocarpin sowohl bei Gesunden als bei an Albuminurie Leidenden die Eiweissmenge im Speichel. Edelmann machte beim Pferd die Beobachtung, dass kleinere und mittlere Gaben (0,05—0,2) nur die cerebralen Speichelnerven

reizen, während grosse Dosen (0,6—1,0) auch die sympathischen Bahnen irritierten und dadurch ein an festen Bestandteilen reicheres Sekret lieferten.

Das zweite Hauptsymptom in der Pilocarpinwirkung, die profuse Schweisssekretion, tritt in den meisten Fällen etwas später als der Ptyalismus auf. Nach den Versuchen von Federschmidt begann etwa 2—3 Minuten nach der Injektion die Haut auf Stirn und Brust turgescent zu werden und sich etwas feucht anzufühlen; 6—12 Minuten nach der Einspritzung (nach Lewin im Mittel nach 6,3 Minuten) zeigten sich die ersten Schweisstropfen auf der Stirn und zwar zunächst an der Haargrenze. Von hier aus dehnte sich der Schweissausbruch zunächst auf Gesicht, Brust, Abdomen, Rücken, Oberarm und Oberschenkel aus. In nicht allzu wenig Fällen kam es vor, dass Unterarm und Unterschenkel, namentlich aber die Füße und Handteller frei von Schweiss blieben. Hauptsächlich nach kleinen Dosen und nach einer gewissen Accomodation des Organismus an das Mittel sollen obige Beobachtungen sich häufen (Curschmann).

Die Durchschnittsdauer der Diaphorese berechnet sich nach Lewin auf $2\frac{1}{4}$ Stunde. Der Höhepunkt der Schweissabsonderung ist nach 30—40 Minuten erreicht.

Die Menge des abgesonderten Schweisses wird von den Autoren sehr verschieden angegeben, wahrscheinlich wegen der Schwierigkeiten, die sich einer genaueren Bestimmung der Quantität in den Weg stellen. Die Annahme, dass als Durchschnittsquantum 550 ccm zu betrachten sind, wird wohl die richtige sein.

Zur Erklärung der Frage, auf welche Art und Weise das Pilocarpin eine solch enorme sialagoge und diaphoretische Wirkung zu entfalten vermag, reicht die Annahme, dass es sich lediglich um eine direkte Wirkung auf die Drüsen selbst handle, nicht aus; es müssen vielmehr noch andere Faktoren mit im Spiele sein, und von denselben sind zu nennen die Erregung gewisser Teile des Nervensystems. Nicht nur das im verlängerten Mark belegene Schweisscentrum, sondern auch die peripherischen Endigungen der Schweissnervenfaser werden erregt, da auch nach Durchschneidung der peripheren Schweissnerven und des Rückenmarkes doch der Effekt nach einer Pilocarpin-Injektion der gleiche ist. Die Hypersekretion der Speicheldrüsen ist ebenfalls als Folge der Reizung peripherischer Sekretionsnerven anzusehen.

Eine antagonistische Wirkung gegenüber dem Pilocarpin entfaltet das Atropin. Es ist letzteres sogar im Stande, die durch Pilocarpin erzeugte Diaphoresis und Salivation völlig aufzuheben. Nur bei Anwendung kleinerer Atropinmengen kann durch erneute Applikation von Pilocarpin dessen Symptomencomplex abermals herbeigeführt werden.

Weniger konstant als die oben geschilderten Symptome, aber auch bedeutend geringer an Intensität ist die vermehrte Absonderung der Thränendrüsen und der Nasenschleimhaut. In gut 50 % aller Fälle beobachtet man einen ausgesprochenen Einfluss auf die Thränensekretion. Dieselbe kann sich je nach der Individualität in engeren Schranken halten, so dass entweder nur die Feuchtigkeit des Auges vermehrt ist, oder es nur zu einem schwachen Thränenträufeln kommt, andererseits sind aber auch die Fälle nicht ganz selten, wo eine förmliche Flut von Thränen sich die Wange hinab ergoss. Eine Vermehrung des Sekretes der Nasenschleimhaut wurde nur in einer geringen Anzahl von Fällen mit Sicherheit nachgewiesen. Sehr viele Autoren bezeichnen den wässerigen Ausfluss aus der Nase als von dem gesteigerten Zufluss der Thränen durch den ductus naso-lacrymalis herrührend.

Ebenso inkonstant ist die Hypersekretion der Bronchialdrüsen. Von einigen Forschern wurde sie allerdings als nahezu konstantes Symptom der Pilocarpinwirkung angesehen und daher das neue Mittel als Expectorans bei den verschiedensten Affektionen der Bronchien empfohlen, andere hinwiederum fanden die Wirkung auf die Bronchialschleimhaut meist nur sehr geringfügig, in vielen Fällen ganz fehlend.

Ob beim Menschen auch eine vermehrte Funktion der Magen- und Darmdrüsen auftritt, ist zwar sehr wahrscheinlich, aber bisher noch nicht nachgewiesen. Für Säugethiere wurde eine vermehrte Absonderung des Magensaftes im Verhältnis 100 : 185 gefunden (Santangelo); an denselben Thieren fand Lewaschew eine Steigerung der Pankreassekretion auf das 100—200fache.

Von den weiteren Einwirkungen des Pilocarpin auf den tractus intestinalis sei noch hervorgehoben die Anregung der Peristaltik. Dieselbe giebt sich beim Menschen kund durch die zuweilen auftretenden Diarrhöen, die bei Thieren, so namentlich beim Hunde, nie fehlen, sofern etwas grössere, bereits toxisch wirkende Dosen injicirt werden. Erwähnung verdienen ferner noch

die Kontraktionen des Uterus nach Pilocarpingebrauch. Diese Wirkungsweise des Mittels auf den Uterus gab zeitweilig Veranlassung zur Anwendung desselben in der Geburtshilfe namentlich bei Wehenschwäche und zur Einleitung der künstlichen Frühgeburt.

Besonderes Interesse dürften die Absonderungsverhältnisse der Nieren bieten. Dass bei Thieren, so namentlich bei Hunden und Katzen, das Pilocarpin eine diuretische Wirkung entfaltet, geht schon aus dem Umstande hervor, dass bei diesen Thieren bei Anwendung kleinerer Dosen fortwährendes Ausfliessen des Harnes, bei grösseren Dosen starke Ansammlung desselben in der Blase stattfindet. Nicht so einfach jedoch ist die Frage zu entscheiden, ob auch beim Menschen eine vermehrte Diurese aufetrete. Jedenfalls zeigen die Angaben der Autoren gerade in diesem Punkt wenig Übereinstimmung. Vielleicht dürfte die von verschiedenen Seiten vertretene Annahme die meiste Berechtigung haben, dass während der ersten 24 Stunden nach der Pilocarpin-Injektion die Harnmenge vermindert, in den beiden folgenden Tagen jedoch vermehrt ist, um dann wieder zur Norm zurückzukehren. Die anfängliche Verminderung wurde von verschiedenen Beobachtern constatiert und als Erklärung dafür das antagonistische Verhalten von Urin- und Schweißsekretion angegeben (Curschmann, Federschmidt, Rosenbach u. a.). Für die vermehrte Ausscheidung in den der Injektion folgenden zwei Tagen liegen ebenfalls Belege vor; ich erwähne nur die Aufzeichnungen von Sassetzki, welcher bei seinen Versuchen die Urinmenge am 2., bisweilen auch am 3. Tage nach der Injektion stets um 300—1000 cem vermehrt fand.

Die Respiration erleidet durch Pilocarpin keine wesentliche Veränderung. Eine geringe Beschleunigung um 2—3 Athemzüge wurde zwar öfter notirt, doch sind auch Angaben vorhanden über eine mässige Abnahme der Athemfrequenz. Jedenfalls hat bisher keiner der Autoren die geringen Veränderungen der Respiration für pathologisch angesehen.

Einen deutlichen Einfluss übt das Pilocarpin auf das Auge, weniger konstant nach Subkutan-Injektion als nach der lokalen Einträufelung in den Conjunctivalsack. Schon 3—5 Minuten nach Einträufeln einer 2% Lösung beginnt eine ausgesprochene Myose, welche nach einer halben Stunde ihren höchsten Grad erreicht hat. Auf dieser Höhe hält sich die Myose nach Albertoni un-

gefähr 4 Stunden, um nach 8 Stunden wieder vollkommen verschwunden zu sein. Gleichzeitig machen sich Störungen der Accommodation bemerklich, indem sehr oft Accommodationskrampf auftritt und sowohl Nah- wie Fernpunkt und zwar letzterer noch in erhöhtem Grade eine Annäherung erfahren. Der Accommodationskrampf schwindet meist früher als die Myose.

Was die Temperatur anlangt, so gehen die Angaben dahin, dass dieselbe in der Achselhöhle wenige Minuten nach der Einspritzung in vielen Fällen um einige Zehntel, nach Scotti sogar bis zu 1 Grad steigt, um dann später mit Beginn des Schweissausbruches wieder zu sinken und zwar unter ihr ursprüngliches Niveau. Messungen im Rektum lassen stets ein Abfallen der Temperatur ohne vorheriges Ansteigen erkennen, und zwar beträgt der Unterschied meist weniger als 1 Grad. Das anfängliche geringe Steigen der Temperatur in der Achselhöhle steht wohl sicherlich in Zusammenhang mit der weiter unten näher zu besprechenden Erweiterung der Hautgefässe und dem dadurch bedingten vermehrten Blutzufluss zur Haut.

Über die Beeinflussung von Nerven- und Muskelsystem durch Pilokarpin liegen nur wenig sichere Aufzeichnungen vor. Albertoni konnte an einem Hunde, bei dem man durch Trepanation ein grösseres Stück der Gehirnrinde frei gelegt hatte, die Beobachtung machen, dass 8 Minuten nach der Injektion die Gehirnrinde auffallend rosa und die Gefässe weiter wurden. Nach Verlauf von einer viertel Stunde schwand diese Hyperämie wieder und an ihre Stelle trat eine deutliche Anämie. Diese nahm noch mehr zu als Erbrechen eintrat. Nach Albertoni wäre nun die von fast allen Beobachtern festgestellte Thatsache, dass ein Teil ihrer Versuchspersonen über Schwindel, Eingenommenheit des Kopfes, Abgeschlagenheit, Schläfrigkeit u. s. w. klagten, auf diese Veränderung der Circulation im Gehirn zu beziehen und zwar würde das Stadium der Hyperämie mit demjenigen zusammenfallen, wo der Mensch einen Andrang gegen den Kopf und Schwindel fühlt, das Stadium der Anämie würde demjenigen entsprechen wo über Kopfschmerz, körperliche und geistige Abgeschlagenheit geklagt wird. Die Reizbarkeit der peripheren Nerven und Muskeln nimmt nach demselben Autor durch toxische Dosen ab, wird jedoch nicht aufgehoben.

Von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist die Beein-

flussung des Circulationssystems durch Pilocarpin. Wie schon oben bemerkt, geht dem Ausbruche des Schweisses meist eine starke Rötung der Haut voraus. Dieselbe kommt zu Stande durch eine Erschlaffung der Gefässwandung, welche eine Erweiterung des Gefässlumens und demnach eine grössere Blutfülle zur Folge hatte. Nach Leydens Messungen nahm der Arterienmesser oft um das Doppelte zu. »Die Radialarterien werden dem Gefühl nach weiter, der Puls derselben höher, voller, etwas celer, zeigt mitunter deutliche Dikrotie. Gleichzeitig nimmt der Puls an Frequenz zu.« Die Zunahme dürfte im Durchschnitt 15—20 Schläge in der Minute ausmachen. Die qualitativen Änderungen des Pulses sind wohl sicher von der durch Lähmung des vasomotorischen Centrums verursachten Gefässerweiterung herzuweisen. Auch die vermehrte Herzaktion dürfte in Verbindung zu bringen sein mit dem ebenfalls durch die Gefässerweiterung bedingten geringen Absinken des Blutdruckes.

Mit der Lösung der Frage, inwieweit das Herz selbst in Mitleidenschaft gezogen wird, haben sich sehr viele Autoren eingehend beschäftigt. Leyden erklärt auf Grund seiner Thierversuche, dass keine Ursache vorliege eine Einwirkung des Pilocarpin auf den Herzmuskel anzunehmen; es bestehe bei grösseren Dosen die Wirkung auf das Säugethierherz lediglich in einer Reizung des vagus und der im Herzen selbst gelegenen Hemmungsfasern desselben. Die Resultate von Harnack & Meyer ergeben: Bei kleineren Dosen eine anfängliche Reizung der Vagusendigungen im Herzen und indirekt eine Reizung des Gefässcentrums, bei grösseren Dosen eine Lähmung der Vagusendigungen und Lähmung des vasomotorischen Centrums. Die Pulsfrequenz wird jedoch trotz der Vaguslähmung bei Säugethieren mehr und mehr verlangsamt. Letztere Verlangsamung erklärt Albertoni auf Grund seiner Katzenversuche aus einer Wirkung auf den Herzmuskel selbst.

Es erübrigt noch einige Neben-Erscheinungen der Pilocarpinwirkung beim Menschen zu erwähnen und zwar Erbrechen und Collapserscheinungen. Leider zeigte sich auch das Pilocarpin nicht ganz frei von diesen unerwünschten Symptomen, doch steht nach den Angaben fast sämtlicher Autoren fest, dass sehr viel seltener als bei Jaborandi-Gebrauch der Arzt diese unangenehmen Complicationen zu bekämpfen hat. Das Erbrechen wurde von

einigen dem verschluckten Speichel zugeschrieben, andere leiten es von einer Hypersekretion des Magensaftes ab, Lewin beschuldigt eine Reizung der den Magen innervierenden Vagusäste. Mit dem Erbrechen sind oft Collapserscheinungen verknüpft. Doch kann es auch ohne vorheriges Erbrechen zu ausgesprochenem Collaps kommen. Jedenfalls aber stehen Erbrechen und Collaps, wenn sie nacheinander auftreten, in causalem Zusammenhang. Wie oben schon bemerkt wurde an einem trepanirten Hunde die Beobachtung gemacht, dass die Gehirnanämie beim Erbrechen noch bedeutender wurde. Es können also die durch das Erbrechen noch vermehrten Circulationsstörungen im Gehirn die Ursachen für den Collaps abgeben.

Die eben geschilderten unangenehmen Nebenwirkungen beweisen, dass wir es in dem Pilocarpin mit einem Mittel zu thun haben, das sogar in medicinalen Dosen unter Umständen schon toxisch wirken kann. Grössere Mengen, wie 0,04 g liefern schon besseren Beweis für die toxische Natur des Alkaloids, indem sie stets sehr starken Kopfschmerz, hartnäckiges Erbrechen und Diarrhöen, physische und psychische Erschlaffung, Somnolenz etc. hervorrufen. Von Seiklai ist ein Fall veröffentlicht, wo einem Patienten 0,4 g statt 0,04 g injicirt wurden, ohne dass der Exitus erfolgte. Allerdings traten alle oben geschilderten Symptome viel stürmischer auf. Jedenfalls ist dies ein Beweis, dass für den Menschen die letale Dosis ziemlich hoch liegen muss.

Auch an Thieren wurde viel experimentirt, theils um das Verhalten und die Beeinflussung der einzelnen Organe, wie z. B. Herz, Magen, Pankreas etc. zu studieren, theils aber auch zur Feststellung der minimal letalen Dosen. Es stellt sich letztere pro Kilo bei Hunden auf 0,01 g, bei Katzen auf 0,02 g, bei Kaninchen auf 0,04 g. Durch diese Gaben wurden bei diesen Thieren eine ganze Reihe von Symptomen, wie wir sie oben für den Mensch geschildert haben, ebenfalls hervorgerufen, so die Hypersekretion des gesammten Drüsenapparates, Erbrechen, Harnträufeln, oft blutige Diarrhöen. Ausserdem aber war zu verzeichnen: Dyspnoë, Verlangsamung der Herzthätigkeit, starkes Absinken des Blutdruckes, vor dem Tode Tremor und allgemeine Paralyse, selten Krämpfe, die Albertoni als anämische bezeichnet (Versuch an einem Hunde), ferner selten Verlust des Bewusstseins und der Sensibilität, konstantes Absinken der Temperatur bis zum Tod.



Auch mit Fröschen wurde viel experimentirt und die tödliche Dosis auf 0,03 g angegeben (Albertoni). Bei demselben Autor finden sich auch einige kurze Angaben über Taubenversuche, die einzigen, die meines Wissens über die Wirkung des Pilocarpin auf den Organismus der Vögel existiren. Dieselben lauten wörtlich:

»Nei colombi un centgr. del medicamento produce appena un po' di diarrea. Se si iniettano 3—4 centgr. dopo pochi minuti il polso è notevolmente rallentato e le pulsazioni sono deboli, l'animale si regge male sulle gambe, le ali sono cadenti, ha diverse scariche, non ha vomito e la morte segue lentamente.«

Als ich Herrn Professor Falck um ein Thema zu einer Doctor-dissertation bat, machte mich derselbe darauf aufmerksam, dass die vorstehend citirten Angaben Albertonis über das Verhalten der Tauben zum Pilocarpin nicht als erschöpfende angesprochen werden könnten. Derselbe forderte mich auf, mich an Untersuchungen zur weiteren Aufklärung dieser Verhältnisse zu beteiligen.

Benutzt wurde ein Präparat Pilocarpinhydrochlorat, welches von Merck in Darmstadt bezogen war. Die zum Versuch abgewogene Menge des Salzes wurde in Wasser gelöst den Tauben subkutan einverleibt, die grösseren Mengen an dem Halse, die kleineren an der Brust.

Die Hauptergebnisse unserer Untersuchungen führe ich zunächst tabellarisch vor:

No. der Versuche.	Gewicht der Taube in g	Giftmenge in mg	Relativdosis in mg	Bemerkungen.
1	346	250	722,5	Speicheln, Erbrechen n. 12 m, 4 mal in 5 m. Tod n. 21 m.
2	333	170	510,5	» Tod n. 42 m.
3	311	120	385,9	» » » 83 m.
4	340	120	352,9	» » » 92 m.
5	334	115	344,3	Erbrechen nach mehr als 4 h.
6	299	100	334,4	» » » » » 4 h.
7	315	100	317,5	» » » » » 4 h.
8	330	100	303	» » » 3 3/4 h öfter.
9	420	105	250	» » » längerer Zeit.
10	399	80	200,5	» » » » » »
11	342	62	181,3	» » » 10 1/2 m, 2 mal in 6 m.
12	341	55	161,3	» » » längerer Zeit.
13	331	46	138,9	» » » » » »
14	373	45	120,6	» » » » » »
15	339	35	103,2	» » » » » »
16	293	23,5	80,2	» » » » » »
17	329	20	60,8	» » » » » »
18	255	10	39,2	» Tod n. 265 m.
19	321	10	31,2	» » » » » »
20	344	7	20,4	Erbrechen nach 54 m, öfter.
21	289	3,4	11,7	» Urin.
22	307	3	9,8	» » » » » »
23	300	2,3	7,7	» » » » » »
24	423	2,3	5,4	Erbrechen n. 5 1/2 m, öfter.
25	289	1,2	4,2	» Urin.
26	352	1	2,8	Erbrechen n. 8 1/2 m, 3 mal in 4 m.
27	348	0,75	2,2	Keine Wirkung.
28	362	0,5	1,4	» » » » » »

Zur Veranschaulichung der von uns beobachteten Wirkungen teile ich einige Versuchsprotokolle im Auszuge mit.

3. Versuch.

311 g schwere Taube.

8 h 35 m Einspritzung von 120 mg Pilocarpinhydrochlorat.

36 m 30 Athmungen in 15 Sec.

36 1/2 m 20 » » 5 »

37 m 21 » » 5 »

- 8h 39 m 16 Athmungen in 5 Sec. Öfters Verschlucken von Speichel; halbsitzende Stellung, Flügel hängend. .
- 40 $\frac{1}{2}$ m 21 Athemzüge in 5 Sec. unregelmässig in Folge der Schluckbewegung. Speichel tritt aus dem Schabel.
- 45 m 19 Athemzüge in 5 Sec. sehr unruhig.
- 54 m 17 » » 5 » unregelmässig.
- 57 m aus dem Rachen zäher Speichel entfernt; bald darauf 32 Athmungen in 5 Sec. regelmässig. —
In der nächsten Zeit wird öfter zäher Speichel entfernt und dadurch bewirkt, dass die Athmung, die vorher unregelmässig war, regelmässiger und beschleunigter wurde.
- 9h 38 m Stärkere krampfge Affektion der Muskeln.
- 41 m Tetanus, Kopf dabei stark nach rechts gedreht.
- 47 m 29 Athemzüge in 5 Sec. Speichelfluss erloschen. — Hin- und wieder Krampffaffektionen.
- 55 m Krampf, dann 29 Athemzüge in 15 Sec. stossweise.
- 56 m Tetanus, Kopf nach rechts und rückwärts gebogen, dann starke Zuckungen, dann wieder Tetanus und
- 58 m Tod.

6. Versuch.

299 g schwere Taube.

- 8h 30 m Einspritzung von 100 mg Pilocarpinhydrochlorat.
- 31 m 16 Athemzüge in 15 Sec. — 32 $\frac{1}{2}$ m 24 Athemzüge in 15 Sec.
- 33 $\frac{1}{2}$ m Beginn des Speichelflusses und der Schluckbewegungen.
- 41 m Flügel hängend; unsicherer Gang, Taube fällt vorn über.
- 9h 0 m Kurz vorher grosse Aufregung und Unruhe, jetzt Entfernung des Speichels darauf 17 Athmungen in 5 Sec.
- 4 $\frac{1}{2}$ m 28 Athemzüge in 5 Sec. Pupillen weit, stärkerer Krampf.
- 28 m Das Thier rutscht mit Hilfe der Flügel am Boden fort.
- 38 m Krampf, der sich in der nächsten Zeit öfter wiederholt: Krampfhaftes Zittern der Beine, Zuckungen der Flügel, Flügel gegen den Körper fest angedrückt, Beine krampfzig nach hinten gestreckt.

- 10h 45 m Die Krampfanfälle, welche bisher öfter sich folgten, werden jetzt seltener; Speichelsekretion hat aufgehört.
- 11h 28 m Der letzte Krampfanfall besonders die Beine betreffend.
- 55 m 9 Athemzüge in 15 Sec. Steht wieder, fällt aber nach vorn über.
- 2h 30 m 10 Athemzüge in 15 Sec. Wieder vereinzelte Schluckbewegungen. Steht sicher.
- Am andern Morgen im Käfig erbrochene Massen.

7. Versuch.

315 g schwere Taube.

- 8h 35 m Einspritzung von 100 mg Pilocarpinhydrochlorat. — Bald nachher beschleunigte Athmung, Schluckbewegungen, Flügel hängend, unsicherer Gang.
- 9h 27 m 17 Athemzüge in 20 Sec. Dazwischen Pausen von 2, 3, 7 Sec. Grosse Unruhe; Schnabel und Rachen wird von einer grossen Menge zähen, dicken Speichels befreit, gleich darauf 24 Athemzüge in 5 Sec. regelmässig ohne Pausen. — Bald wird die Athmung wieder unregelmässig, erschwert, verlangsamt. Entfernung des Speichels führt wieder zu regelmässiger beschleunigter Athmung. Zwischen durch wurden wässrige Entleerungen, starkes Zittern der Flügel wahrgenommen. Das Thier erholt sich wieder.

Wie aus den Versuchsprotokollen hervorgeht, machte sich oft schon während der Einspritzung des Giftes dessen Wirkung auf den Organismus der Taube bemerkbar, indem es zu einer erheblichen Vermehrung der Athemfrequenz kam. Natürlich hielt sich dieselbe je nach der angewandten Dosis in engeren oder weiteren Grenzen. Jedenfalls muss hervorgehoben werden, dass bei allen unseren Versuchen die Änderungen der Respiration am meisten auffielen. Mit dem Beginn der Speichelsekretion, welcher sich durch öftere Schluckbewegungen kund gab, erlitt der Athmungsrythmus abermals eine Änderung. Während die Respiration bis dahin gleichmässig beschleunigt war, wurde sie von nun ab bald langsam und unregelmässig und zwar, wie leicht nachgewiesen werden konnte, abhängig von den in dem Schnabel und Schlund angehäuften Speichelmassen, welche ihrer zähen

Beschaffenheit wegen nicht leicht von dem Thier entfernt werden konnten. Das hierdurch gesetzte Athmungshindernis kann so gross werden, dass in Folge desselben Tod durch Erstickung erfolgt; in der That konnten wir bei dem 18. Versuch, einem der von uns zuerst angestellten, diesen Ausgang beobachten. Da wir mit Rücksicht hierauf später bei allen andern Thieren von Zeit zu Zeit die angehäuften Speichelmassen entfernten, so haben wir kein weiteres Thier in der angegebenen Weise verloren. Nach tödlichen Dosen wurde dann später die Athmung verlangsamt, etwas dyspnoisch, es stellten sich heftige bis zum Tetanus gesteigerte Krämpfe ein, welche dann meist dem Leben des Thiers ein Ende setzten.

Die oben besprochene Ansammlung des Speichels, welche auf eine Hypersekretion der Speicheldrüsen beruht, wäre als zweites Hauptsymptom der Pilocarpinwirkung auf die Taube zu nennen.

Entleerungen des Darms und dann auch wasserhelle Urinmengen werden ebenfalls in den Protokollen erwähnt, letztere Wirkung mehr nach den kleinen, erstere nach den grossen Dosen eintretend. Es lässt sich daraus der Schluss ziehen, dass, ebenso wie bei den Säugetieren, auch bei den Vögeln es zu einer Anregung der Peristaltik kommt.

Da Albertoni, wie oben citirt, betont, dass die Tauben nach Pilocarpin nicht brechen, so glaube ich hier besonders noch darauf hinweisen zu müssen, dass wir dem gegenüber bei unseren Thieren fast regelmässig (siehe Tabelle) Entleerungen des Kropfinhaltes eintreten sahen. Freilich trat dieses Symptom besonders nach mittleren und grösseren Gaben nicht schnell auf, im Gegenteil, es verstrichen häufig viele Stunden bis zum Eintritt der Brechbewegungen, des öfteren stellten sie sich erst am nächsten Tage ein. Diese Wirkung hatte das Pilocarpin selbst dann noch, wenn nur 0,8% der minimal-letalen Dosis einverleibt worden war, während 1,17% aufgewendet werden mussten, um eine verstärkte Speichelsekretion zu bedingen.

Nach unseren Versuchen werden Tauben getötet, wenn man denselben circa 353 mg für 1000 g Körpergewicht subkutan beibringt; der Tod erfolgte alsdann unter heftigen Krämpfen circa 1½ Stunden nach der Einspritzung. Diese Thatsache steht mit dem, was Albertoni angiebt, in grösstem

Widerspruch. Veranlasst durch dessen Angabe, dass 3—4 cg Pilocarpin Tauben töten sollen, haben wir eine sehr grosse Anzahl von Versuchen mit mittleren Dosen ausgeführt und uns überzeugt, dass diese absolute Menge nicht die Wirkung hat, wenn man dafür sorgt, dass das Tier nicht in Folge der angehäuften Speichelmengen dem Erstickungstode verfällt. Der Taube des 18. Versuchs war mit Rücksicht auf Albertonis Angaben die Relativmenge von circa 4 cg eingespritzt worden; für Entfernung des Speichels wurde nicht gesorgt. Das Thier ging spät zu Grunde und zwar, wie wir uns direkt überzeugen konnten, durch Erstickung. Wir glauben nicht zu irren bei der Annahme, dass Albertoni durch einen analogen Ablauf seiner Versuche getäuscht wurde. Dafür spricht auch noch das, was er über die Erscheinungen und über die Dauer der Vergiftung angibt; Albertoni sah Erbrechen bei seinen Tauben nicht hervortreten, wir haben bei den 9 Thieren des 18.—26. Versuchs diese Erscheinung ebenfalls nur 3 Mal notirt. Albertoni sagt ferner: »e la morte segue lentamente«; wir sahen das Thier des 18. Versuchs in der That spät, erst nach 265 Minuten zu Grunde gehen, während, wie die Versuche 1—4 darthun, der eigentliche Pilocarpintod doch recht schnell (nach 21 Minuten) erfolgen kann und spätestens nach 92 Minuten erfolgte und zwar unter heftigen Krämpfen, welche Albertoni gar nicht gesehen hat.

Mit Rücksicht darauf halten wir die von uns festgestellte Tödtungsdosis von 353 mg pro Kilo Taube für die richtige.

Zum Schluss sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Falck für die Überlassung und freundliche Förderung der Arbeit meinen tief gefühlten Dank auszusprechen.

Thesen.

I.

Empyem ist so früh wie möglich zu operieren.

II.

Bei Mammacarcinom ist die Ausräumung der Achselhöhle auch dann vorzunehmen, wenn noch keine Schwellung der axillaren Lymphdrüsen besteht.

III.

Die intensive Schweiß treibende Wirkung des Pilocarpin ist bis jetzt noch durch kein anderes Diaphoreticum auch nur annähernd erreicht.

Vita.

Geboren wurde ich, Karl Heinrich Fischer, evangelischer Confession, am 10. Juni 1866 zu Neustadt a. Haardt als dritter Sohn des verstorbenen Kaufmannes Heinrich Fischer. Den ersten Unterricht genoss ich auf der Bürgerschule meiner Vaterstadt. Michaelis 1876 trat ich in das Gymnasium meiner Vaterstadt ein, das ich Michaelis 1885 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich widmete mich dann dem Studium der Medicin und zwar besuchte ich die Universitäten München, Leipzig und Kiel. Die medicinische Vorprüfung bestand ich Ostern 1888 zu Leipzig, das medicinische Staatsexamen am 12. März 1891 zu Kiel. Dem Examen rigorosum unterzog ich mich am 4. Juni dieses Jahres. Meiner halbjährigen Dienstzeit mit der Waffe genügte ich vom 1. April bis 1. Oktober 1886 bei dem Infanterie-Leibregiment in München.



11090

2089